



· 综述 ·

非酒精性脂肪性肝病治疗进展探讨

李冬妮 (广西壮族自治区桂林南溪山医院感染性疾病科 541002)

摘要: 本研究从饮食治疗、运动治疗、药物治疗、手术治疗四个方面探讨了非酒精性脂肪性肝病治疗进展, 现综述如下。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病 治疗进展 探讨

中图分类号: R575.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2018) 07-380-02

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)属于一种代谢应激性肝损伤, 与遗传易感性、胰岛素抵抗(IR)的关系均极为密切, 在我国属于第二大肝病, 仅次于慢性乙型肝炎, 达到了约15%的患病率^[1], 包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性单纯性脂肪肝(NAF)及其相关肝硬化、肝细胞癌, 代谢综合征(NS)对其发生造成了直接而深刻的影响, 和普通人群相比, NAFLD患者具有显著较高的心脑血管发病率及总病死率, 在各死因中, 恶性肿瘤位于第一位, 动脉硬化性心血管疾病位于第二位, 肝硬化位居第三位^[2]。近年来, 我国肥胖症及MS患者数量在飞速发展的经济及人们不断提升的生活水平的作用下日益增多, 进而不断提升了NAFLD患病率, 同时, NAFLD在社会老龄化的作用下会长期慢性发展, 进而进一步引发心脑血管疾病及终末期肝病, 因此, 临床很有必要对NAFLD进行有效治疗^[3]。

1 饮食治疗

NAFLD患者具有混乱的饮食摄入, 比正常人群具有较多的热量、脂肪及碳水化合物摄入量, 因此必须恢复NAFLD患者的饮食平衡。1) 对热量进行控制。性别、年龄、工种等均对热量需求量造成了直接而深刻的影响。因此, 在NAFLD的治疗中, 首要原则为对每日热量摄入进行合理控制。NAFLD患者每日热量摄取恰当一方面应该使社会生活需求有限度的量得到有效满足, 另一方面应该比这个量少^[4]; 2) 对营养素含量进行调整。相关医学研究表明^[5], NAFLD患者饮食中的饱和脂肪酸及不饱和脂肪酸比例较低, 而碳水化合物比例较高, 在NAFLD的治疗中, 需要相关医学学者进一步研究调控饮食成分这一全新研究领域, 从而将理想饮食最终推荐获取过来。从总体上来说, 如果NAFLD患者的治疗手段主要为对生活方式进行改善, 那么就应该督促其坚持低脂饮食, 使饮食中含有更多的单不饱和脂肪酸、低饱和脂肪酸得到切实有效的保证, 并对果糖进行限制等。

2 运动治疗

有氧运动是NAFLD患者的主要运动疗法, 其指全身性低强度动态运动, 目标为对全身体力与耐力进行锻炼, 如游泳、慢跑等。相关医学学者认为^[6], 步行是脂肪肝患者最好的运动, 这是因为从开始到结束, 步行均是有氧运动, 和人体生理解剖特征最为符合^[7]。

3 药物治疗

3.1 维生素E

相关医学学者在再评价该研究的过程中从肝酶变化角度^[8-9], 结果表明, 和安慰剂组相比, 维生素E治疗组患者具有显著较高的血清ALT复常率(16.0% vs 48.0%), 而ALT复常的获取受到NAS降低的直接而深刻的影响。体重降低2kg及以上能够有效改善ALT应答、NAS等。相关医学学者对肥胖青少年NAFLD患者治疗中维生素E的疗效进行了观察^[10], 发现生活方式干预联合维生素E治疗组患者治疗6个月后的氧化应激及心血管事件风险指标均显著优于单纯生活方式干预组, 但仍然需要相关医学学者研究证实成人NAFLD患者治疗中维生素E的类似代谢获益及组织学应答、长期治疗的安全性。

3.2 肠道微生物制剂

在对肠轴生理调控进行维持的过程中, 肠道正常菌群发

挥着极为重要的作用^[11]。益生菌及益生元等制剂可能能够为重建肠道微生态提供良好的前提条件, 因此能够对NAFLD患者的肝病进展进行延缓, 对其代谢异常进行改善^[12]。相关医学研究表明^[13], MIYAIRI 588属于一种益生菌, 其能够将酪酸盐产生出来, 为左旋氨基酸充足/胆碱蛋氨酸缺乏诱导的NAFLD大鼠肝脂肪变、纤维化的减轻提供良好的前提条件, 但是仍然需要相关医学学者进一步验证该类制剂的实际临床效果。

3.3 胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂

GLP-1属于一种肠促胰岛素, 分泌主体为小肠L细胞^[14]。相关实验研究证实^[15], liraglutide、exendin 4等GLP-1受体激动剂均能够为脂肪酸氧化提供良好的前提条件, 促进脂质生成的减少, 对糖代谢进行改善, 同时可能能够对肝脏胰岛素敏感性进行直接改善, 途径为通过肝细胞GLP-1受体。

4 手术治疗

Roux-en-Y胃旁路术、可调整的胃囊带术均属于新型手术方式, 患者均能够更好地耐受, 能够为肝组织学、代谢综合征等进行改善, 在病态肥胖患者的治疗中, 外科手术治疗一方面能够长期减轻患者体重, 另一方面还能够对相关并发症的发生进行有效控制^[16]。相关医学研究表明^[17], 肥胖外科治疗NAFLD能够有效改善患者病情, 同时还极少引发短暂性肝功能损伤、肝衰竭等。

肝移植、行为疗法等也是临床治疗NAFLD的方法, 改变生活方式、有限减重决定着一种多元性方法, 同时, 仍然需要相关医学学者进一步地爱哦差研究药物治疗的安全性及有效性^[18]。目前, 临床仍然缺乏一种治疗方式在广大NAFLD患者的治疗中普遍适用。因此, 对饮食热量进行控制、坚持体育锻炼仍然发挥着极为重要的作用^[19]。如果NAFLD患者严重肥胖, 经饮食治疗无效, 那么就可以选择肥胖手术治疗^[20]。从总体上来说, 现阶段, 临床仍然在不断探索NAFLD的治疗方法, 同时具有多种多样的方法, 临床在对不同方案进行选择的过程中应该严格依据患者的实际情况, 可以多元性结合治疗方案, 从而将最佳的治疗效果获取过来。

参考文献

- [1] 刘焯, 洪天配, 魏蕊等. 胰升糖素样肽-1: 非酒精性脂肪性肝病治疗的新靶点[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5):386-389.
- [2] 张婷婷, 李强. 非酒精性脂肪性肝病治疗的研究进展[J]. 中国医药, 2017, 12(8):1273-1277.
- [3] 杨圣楠, 楼青青. 抗阻运动在非酒精性脂肪性肝病治疗中的研究进展[J]. 武汉体育学院学报, 2015, 49(4):91-95.
- [4] 易玲. 上海肝病论坛争鸣议题7: 非酒精性脂肪性肝病治疗的讨论[J]. 肝脏, 2017, 22(8):661-662, 694.
- [5] 鲍中英, 邵淑君. 益生菌调节肠道菌群, 肥胖和非酒精性脂肪性肝病治疗的新希望[J]. 循证医学, 2016, 16(4):212-213.
- [6] 肖丽, 杨玲. 非酒精性脂肪性肝病治疗新策略[J]. 医学新杂志, 2017, 27(2):113-115.
- [7] 何周桃, 韩向阳, 陈益耀等. 根除幽门螺杆菌在伴幽门螺杆菌感染的非酒精性脂肪性肝病治疗中的应用[J]. 肝脏, 2017, 22(3):244-247.

(下转第382页)



上皮细胞的转化过程中起一定的作用。Lee等^[13]研究也发现伴HPV感染的女性阴道PH较正常女性高且BV发病率升高,阴道微生物菌群多样性高于HPV阴性者,并且乳酸杆菌比例较低。

2.2 HR-HPV感染与阴道局部免疫

HPV主要通过性生活传播,但接触HPV后是否发生感染以及感染后的转归均与机体免疫功能状态。多数HPV感染是亚临床型的,机体及局部细胞介导的免疫反应减弱是HPV感染并出现临床表现的重要因素^[8]。有研究提出在移植术后患者及血清HIV阳性患者中,HR-HPV感染率更高,且更易持续感染,治疗后更易复发。这可能与免疫抑制有关,Samorski^[14]等曾提出,存在免疫功能耐受的女性发生宫颈癌的几率是免疫功能正常妇女的数倍。这表明机体整体免疫状态对阴道局部微环境也存在很大影响。原因可能为机体整体免疫能力下降,不能及时发现病毒感染并清除,导致病毒持续存在,最终引起病变发生。为探讨HPV感染后阴道局部免疫的变化,有研究通过检测HPV感染患者阴道灌洗液中细胞因子水平变化,发现HPV组阴道灌洗液中IFN- γ 降低,与健康组比较差异有统计学意义;IL-4升高,与健康对照组比较差异无统计学意义^[15]。这表明无论是健康人群还是HPV感染者的阴道灌洗液中都可检测到IFN- γ 和IL-4,说明阴道细胞在致炎因素的作用下,本身就可以分泌细胞因子,在阴道的局部免疫中发挥重要的作用。另有研究探讨HPV感染后阴道菌群与宫颈局部免疫改变情况^[16],发现IFN- γ 、IL-2的含量与HPV感染呈负相关,乳酸杆菌的阴性率和IL-4的含量与HPV感染呈正相关,且IFN- γ 、IL-2的减少及IL-4的增多都是HPV感染的独立危险因素。并认为细菌性阴道病、解脲支原体、衣原体感染的增加及乳酸杆菌的减少与宫颈局部免疫能力下降有关,最终导致宫颈癌前病变的发生和发展。

综上所述,阴道微环境改变与阴道炎症及HPV病毒感染密切相关,并受机体或局部免疫状态调节和年龄及生活方式的影响。阴道PH是反应阴道微环境改变的敏感指标之一,阴道PH升高,直接导致阴道微环境稳态失衡,增加了HPV感染的机会,促进了病变的产生和发展。因此,在保证菌群正常的情况下,维持阴道正常的PH值,杜绝或减少BV的发生,能够阻止或减少HPV持续感染,对于已经感染HPV的患者则增加了病毒清除的几率,降低了HR-HPV持续感染的风险。

参考文献

[1] Syrjanen S, Naud P, Sarian L, et al. P300 Expression Is Related To High-risk Human Papillomavirus Infection And Severity of Cervical Intraepithelial Neoplasia But Not to Viral or Disease

Outcomes In a Longitudinal Setting [J]. Int J Gynecol Pathol, 2010, 29(3):135-145.

[2] 金海涛, 郭晓, 刘秀荣, 等. LCT和HPVDNA配合阴道镜在宫颈病变中的临床意义[J]. 河北医药, 2009, 31(5):569.

[3] 王红琳, 徐军. 乳头瘤病毒高危型人乳头瘤病毒检测在宫颈上皮内瘤变筛查中的价值[J]. 中国医药, 2010, 5(1):11.

[4] 吴燕菁, 沈鸿敏. 阴道PH值与血清雌二醇水平的相关性研究[J]. 生殖医学杂志, 2002, 11(6):331-334.

[5] Megan A Clarke, Ana Cecilia Rodriguez, et al. A Large, Population-based Study of Age-related Associations Between Vaginal pH and Human Papillomavirus Infection [J]. BMC Infectious Diseases, 2012, 12:33.

[6] Bradshaw CS, Walker SM, Vodstrcil LA, et al. The Influence of Behaviors and Relationships on The Vaginal Microbiota of Women and Their Female Partners: the WOW Health Study [J]. J Infect Dis. May 2014, 209(10):1562-72.

[7] 王聪, 白丽. 性病高危人群阴道乳酸杆菌的调查[J]. 大理学院学报, 2014, 04:18-21.

[8] 何盛显, 马小红, 左定祥, 等. 性生活频率对阴道微生态的影响[J]. 宁夏医学杂志, 2014, 10:937-938.

[9] 张岱, 刘朝晖, 廖泰平, 等. 下生殖道感染患者阴道局部免疫状态的研究[J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(1):13-15.

[10] 王颖, 刘植华. 阴道乳酸杆菌与HPV感染、宫颈癌及癌前病变的相关性研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2013, 08:610-615.

[11] 赵娟, 宋静. 阴道乳酸杆菌与宫颈病变相关的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2014, 01:87-89.

[12] Yu YY, Jin Z, Liu YX. Cervix High-risk HPV Infection and Vaginal Environment Correlation Factor Analysis [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2011, 10 (9):673-675.

[13] Lee JE, Lee S, Lee H, et al. Association of The Vaginal Microbiota With Human Papillomavirus Infection in a Korean Twin Cohort. PLoS ONE. 2013; 8(5): e63514.

[14] Samorski R, Gissmann L, Osen W. Codon Optimized Expression of HPV16 E6 Renders Target Cells Susceptible to E6-specific CTL Recognition [J]. Immunol Lett, 2006, 107(1):41-49.

[15] 景芳芳, 赵敏. 人乳头瘤病毒感染患者阴道灌洗液中干扰素- γ 和白细胞介素-4表达的研究[J]. Chinese Remedies & Clinics, May 2012, 12(5).

[16] 唐金芝, 高琨, 李力. 宫颈微环境改变与HPV感染对宫颈癌的影响[J]. 广西医科大学学报, 2013, 06:971-973.

(上接第380页)

[8] 鲁晓岚. 非酒精性脂肪性肝病治疗突破的新视角[J]. 中国医药, 2017, 52(3):4-7.

[9] 付丽娜, 张秋瓊. 非酒精性脂肪性肝病治疗进展[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(13):2075-2078.

[10] 何方平. 非酒精性脂肪性肝病的治疗: 欧洲肥胖-2型糖尿病-消化临床实践指南解读[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(2):119-121.

[11] 马士芬, 徐俊荣. 食物成分与非酒精性脂肪性肝病关系的研究进展[J]. 肝脏, 2017, 22(12):1149-1151.

[12] 刘玉凤, 谢雯. 非酒精性脂肪性肝病治疗进展[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2016, 8(1):26-28.

[13] 张媛媛, 陈红珊, 杜敏联等. 短期二甲双胍治疗肥胖儿童非酒精性脂肪性肝病的疗效分析[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2017, 38(3):406-411.

[14] 谢伶俐, 吴方建, 梁斌等. 吡格列酮对合并代谢综合征的非酒精性脂肪性肝病者血清TNF- α 、IL-6的影响及意义[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(12):1007-1011.

[15] 胡跃霜, 钟兴, 潘天荣等. 艾塞那肽治疗2型糖尿病合并非

酒精性脂肪性肝病患者的疗效观察[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(4):546-549.

[16] 王倩, 吴鹏波, 柳健等. 二甲双胍在非酒精性脂肪性肝病治疗作用中的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(3):348-351.

[17] Birerdinc A, Stoddard S, Younossi ZM. The Stomach as an Endocrine Organ: Expression of Key Modulatory Genes and Their Contribution to Obesity and Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) [J]. Curr Gastroenterol Rep. 2018; 20(6):24.

[18] Yu R, Shi Q, Liu L, et al. Relationship of sarcopenia with steatohepatitis and advanced liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis [J]. BMC Gastroenterol. 2018; 18(1):51.

[19] Zhang Jielei, Li Shan, Li Jingyi, et al. Expression and significance of fat mass and obesity associated gene and forkhead transcription factor O1 in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Chinese Journal of Medicine, 2014, (21):3771-3776.

[20] SUN Ling, L(U) Shu-zheng. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease severity [J]. Chinese Journal of Medicine, 2011, 124(6):867-872.